Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.
Vorstand: Prof. Dr. F. Haffner.

Ueber die Wirkung von Pharmaka auf die normale Körpertemperatur.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Hans Joachim Drehmann
aus Feuerbach.

Druck der Buchdruckerei Christian Gulde, Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Albrecht.
Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner.

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber die Wirkung von Pharmaka auf die normale Körpertemperatur.

Ueber die antipyretische Wirkung pharmakologischer Agentien gibt es eine umfangreiche Literatur (s. *Heffter*, Handb. d. exper. Pharmakol. Abschn. über Pyrazolonabkömmlinge von *Rohde*, Heidelberg, S. 1106 ff.). Die Mehrzahl der Angaben sind erhoben worden an künstlich fiebernden Tieren. Dabei findet man vielfach die Meinung vertreten, dass eine Senkung der Temperatur unter die Normalgrenze bereits eine „Kollapserscheinung" darstelle. Auch beruhen die vorliegenden Angaben grossenteils auf Einzelversuchen. Nur in einer beschränkten Gruppe sind Vergleichsversuche vorgenommen worden. Auf Veranlassung von Prof. *Haffner* wurde daher im folgenden an einer grossen Versuchsserie normaler Kaninchen zahlreiche als antipyretisch wirksam bekannte oder auf eine solche Wirkung verdächtige Agentien einer vergleichenden Untersuchung unterzogen.

Die Untersuchung geschah an männlichen und weiblichen Kaninchen, die alle gleichermassen gehalten wurden, und auch vor und während der Versuchstage im gleichen Stall verblieben. Die Tiere wurden am Abend vor der Messung auf Hunger gesetzt und während der Hauptzeit des Versuches nicht gefüttert. Die Temperaturmessung geschah in üblicher Weise rektal. Das Thermometer wurde 6,5 cm eingeführt. Die Tiere wurden während des Messens unter dem Arm gehalten, da sie sich auf diese Weise am ruhigsten verhielten. Vor der Gabe wurden die Tiere meistens zweimal, dann 1/2 Stunde nach der Gabe und weiter fortlaufend in der Regel in Stundenabständen, in einzelnen Fällen auch halbstündlich, gemessen. Die Verabreichung der Mittel geschah in der Regel peroral mit der Schlundsonde, soweit die Mittel wasserlöslich waren in Lösung, andernfalls mit Gummi arabicum emulgiert. Die Gesamtmenge der verabreichten Flüssigkeit bewegte sich um 50 ccm. Für besondere Fragen wurde auch subcutan und intravenös injiziert. Die Versuche wurden in den Monaten November bis Juni vorgenommen. Die Raumtemperatur des Stalles während des Versuches wurde möglichst konstant gehalten; infolge der Wetterschwankungen wechselte in der ganzen Versuchsperiode die Temperatur zwischen 16 und 26 Grad C. Doch haben diese Schwankungen für die Ergebnisse keinen entscheidenden Einfluss.

Wie uns zahlreiche Kontrollmessungen ergaben, können bei unserem Verfahren Temperaturschwankungen bis zu + oder — 0,2

Grad C auch unter normalen Bedingungen eintreten, müssen also im allgemeinen ausser acht gelassen werden. Ausserdem zeigen die Kaninchen, die normalen wie die behandelten, einen Temperaturgang während des Tages, wobei die Temperatur abends um etwa ½ Grad höher ist als morgens. Die bekanntlich nicht sehr konstante normale Körpertemperatur der Kaninchen schwankte in unseren Versuchen von Tier zu Tier zwischen 38,8^0 und 39,8^0. Sichere Wirkung wurde angenommen, wenn die Aenderung mindestens 0,5^0 betrug.

I. Wirkung der einzelnen Substanzen.

1. *Pyrazolone und Anilide* (Tabelle 1).

Wir begannen unsere Versuche mit bekannten Antipyretica der Pyrazolon- und Anilidgruppe, um damit ein Urteil über die Brauchbarkeit unseres Verfahrens zu bekommen, einmal hinsichtlich seiner Gleichmässigkeit und Genauigkeit, zum andern im Hinblick auf die Frage der „Kollapstemperatur". Unsere Versuche mit *Antipyrin* zeigten bereits das einwandfreie Ergebnis, dass die normale Körpertemperatur damit bis um 1—2 Grad gesenkt werden kann, ohne dass die Tiere in ihrem sonstigen Verhalten etwas besonderes erkennen liessen. Hinsichtlich der Gleichmässigkeit der Ergebnisse besteht, wie die Tabelle 1 erkennen lässt, eine erhebliche Streuung der Wirksamkeit. Die mittlere Grenzkonzentration liegt bei 0,6 g pro kg, bei welcher Dosis 4 Tiere keine sichere, 3 Tiere deutliche Wirkung zeigten. Auch *Pyramidon* zeigt in einer Dosis von 0,3 g pro kg deutliche Temperatursenkung bis um 2 Grad, ohne dass etwa ein allgemeiner Kollapszustand eingetreten wäre. Im Gegenteil, die Tiere sind eher etwas übererregt; von 0,45 g pro kg an kommt es zu erheblichen Aufregungszuständen, zum Teil mit Krämpfen. Die Streuung ist hier deutlich geringer wie bei Antipyrin. Die Wirksamkeit des Pyramidons ist das 2—3 fache des Antipyrins. *Acetanilid* besitzt etwa dieselbe Wirksamkeit wie Pyramidon. Hier macht sich allerdings in den deutlich temperatursenkenden Dosen bereits eine narkotische Wirksamkeit geltend, doch kann kein Zweifel bestehen, dass die Temperatursenkung nicht etwa sekundär durch die narkotische, meistens nur zur Ataxie führende Wirkung verursacht ist. Jedenfalls handelt es sich auch hier um keine „Kollapszustände". Die narkotische Wirkung geht relativ rasch vorüber; von einer Vergiftung durch Methaemoglobinbildung war nichts zu bemerken. *Phenacetin* ist dagegen von unerwartet geringer Wirksamkeit. Die niederste wirksam gefundene Dosis von 3 g pro kg macht gleichzeitig schwere Vergiftungserscheinungen (Krämpfe) und die Wirkung ist von ausserordentlich langer Dauer. Trotzdem

glauben wir, dass diese Erscheinung nicht als irgendwie charakteristisch für die Wirkungsweise des Phenacetins als solchem anzusehen ist, sondern bedingt wird durch die geringe Löslichkeit des Phenacetins. Denn zwei löslich gemachte Phenacetine (Phenacetinlöslich und *Phenokoll*, und noch deutlicher *Lactophenin*) sind schon in Dosen deutlich temperatursenkend, die auch nur die relativ geringfügigen und reversiblen und kurz dauernden Allgemeinwirkungen machen wie das Acetanilid.

Aus diesen an Standard-Antipyretica erhaltenen Ergebnissen glauben wir schliessen zu dürfen, dass man die Wirkung auf die normale Körpertemperatur sehr wohl als Ausdruck und Mass der „antipyretischen" Wirksamkeit einer Substanz betrachten darf. Aus methodischen Gründen scheint uns dieses Ergebnis von Wichtigkeit, weil es so infolge des Wegfalls des bei allen Verfahren ausserordentlich variablen „künstlichen Fiebers" möglich ist, sicherer reproduzierbare und für quantitative Vergleiche brauchbarere Versuchsergebnisse zu erreichen.

Im Einzelnen ist zu den untersuchten Substanzen der Pyrazolon- und Antipyringruppe noch folgendes zu sagen: Ein Homologes des Antipyrins, das *Isopropylantipyrin*, erreicht etwa die Wirksamkeit des Pyramidons sowohl hinsichtlich der antipyretischen wie der allgemeinen (toxischen) Wirkung. *Melubrin* war in Dosen bis zu 2 g pro kg ohne antipyretische Wirksamkeit und machte auch sonst keine deutlichen Erscheinungen. Einige neuere von Privatdozent Dr. *Seidel*-Tübingen dargestellte Kondensationsprodukte von Acetessigester zeigten bei einigen Vertretern eine ebenfalls deutliche antipyretische Wirkung, ohne Allgemeinerscheinungen. *Anilin* hat etwa dieselbe Wirksamkeit wie Acetanilid. Am Kaninchen zeigt sich auch bei Anilin in den antipyretisch wirkenden Dosen keine merkliche Methaemoglobinbildung. (Die in der Tabelle aufgeführten Versuche sind beinahe alle mit demselben Tier angestellt worden, ohne dass dem Tier später etwas Besonderes anzumerken war.) Bemerkenswert erscheint noch, dass Diaethylacrylsäureanilid, trotzdem die ersten Zeichen einer Allgemeinwirkung erkenntlich waren, ohne Wirkung auf die Temperatur blieb und dass ein — allerdings sehr schwer lösliches — Acetanilid mit einer Karboxyldiaethylamid-Gruppe ebenfalls wirkungslos war.

2. *Narcotica* (Tabelle 2).

Die Wirkung der Antipyretica ist mehrfach als eine Narkose des Wärmezentrums bezeichnet worden. Als nächstes untersuchten wir daher einige Narcotica. Unter anderem wurden untersucht: *Urethan*, *Chloralhydrat*, *Veronal* und weitere Barbitursäurederivate. Dabei wurden sowohl Dosen untersucht, die deutliche Narkose machten,

wie solche, bei denen nur die ersten Grade einer narkotischen Wirkung vorhanden waren. Eine Wirkung auf die Temperatur zeigte sich bei den untersuchten Narcotica nie, ohne dass auch mehr oder weniger weitgehende Narkose vorhanden war. Die allerersten Anzeichen einer Temperatursenkung machen sich dabei fast gleichzeitig mit den ersten Erscheinungen der Narkose (Ataxie) bemerkbar. Zu einer wirklich sicheren über 0,5 Grad betragenden Temperatursenkung kommt es jedoch erst, wenn die Narkose schon recht tief geworden ist, und die Tiere tonuslos in Seitenlage liegen. Es kommt dann meistens auch gleich zu sehr starken Temperaturabfällen, offenbar infolge der die Abkühlung stark begünstigenden Körperlage. In manchen Fällen ging die Temperatursenkung und die Narkosentiefe einander so parallel, dass man ebensogut aus der Temperaturkurve, wie aus dem allgemeinen Verhalten des Nervensystems die Wirkung des Narcoticums verfolgen konnte. Bei Urethan allein hat man den Eindruck, dass die Wärmeregulation etwas stärker in Mitleidenschaft gezogen wird als bei den anderen Narcotica. Vielleicht hängt dies mit dem Amidcharakter der Substanz zusammen (s. Abschnitt Amide). Dagegen war bei den aromatisch substituierten Barbitursäuren, z. B. *Luminalnatrium,* keine stärker temperaturherabsetzende Wirkung zu beobachten als bei den aliphatisch substituierten, z. B. Veronal.

Ausser den genannten Schlafmitteln wurden auch noch einige andere hierher gehörige lipoidlösliche Stoffe untersucht, die jedoch trotz der verwendeten hohen Dosen weder eine Allgemeinwirkung, noch eine Temperaturbeeinflussung zeigten. Eine Ausnahme macht ein neuer von Privatdozent Dr. *Rohmann*-Jena dargestellter als Lokalanestheticum gedachter Körper (*Romann* 12), der bei 1 g pro kg eine erhebliche bis 2 Grad betragende Temperatursenkung machte, ohne dass es dabei schon zu deutlichen Zeichen einer Narkose gekommen war.

3. *Amide* (Tabelle 3).

Im Anschluss an die Narcotica folgten die Untersuchungen über Säureamide, von denen aus anderen Versuchsreihen des Institutes eine grössere Zahl z. T. bisher noch nicht untersuchter Körper zur Verfügung stand. Zum grössten Teil handelte es sich um aromatisch substituierte Substanzen. Säureamide besitzen alle mehr oder weniger narcotische Wirkungen; mit Alkylierung des Stickstoffs treten daneben regelmässig Erregungswirkungen auf, die doppelt am Stickstoff alkylierten Säureamide sind alle mehr oder weniger starke Krampfgifte. Deshalb interessierte uns vor allem der Vergleich am Stickstoff alkylierter und nicht alkylierter Vertreter. Neben den Amiden wurden auch einige Ureide in die Unter-

suchung einbezogen. Als allgemeines Ergebnis der Reihe kann gesagt werden, dass bei Säureamiden vielfach schon vor dem Auftreten deutlicher narkotischer Wirkung eine deutliche Temperatursenkung zustandekommt. Hier wäre in erster Linie zu nennen: Benzamid, Phenylessigsäureamid, und wohl auch Aethylphenylakrylsäureamid; aber auch Dieaethylakrylsäureamid zeigt deutliche temperatursenkende Wirkungen; die aromatische Subsitution ist also keine notwendige Voraussetzung für antipyretische Wirksamkeit. Zum Vergleich angestellte Versuche mit Aethyl-Phenyl-Akrylsäureaethylester (s. Narkotika-Tabelle 2) ergaben in den temperatursenkenden Dosen des Amids nicht die geringste antipyretische Wirkung. Die Ureide verhielten sich in denselben Dosen, in denen die ihnen entsprechenden Amide deutliche Temperatursenkung machten, indifferent, vgl. Diaethylakrylsäureamid mit seinem Ureid, ebenso Aethylphenylakrylsäureamid mit seinem Ureid.

Was nun die Alkylierung am Stickstoff anlangt, so hat ein Teil der alkylierten Produkte eine ihrem nicht alkylierten Ausgangsprodukt mindestens gleichstarke temperatursenkende Wirkung, vgl. Benzoesäurediaethylamid und Aethylphenylakrylsäurediaethylamid. In beiden Fällen herrscht auch in der Allgemeinbeeinflussung die narkotische Wirkung vor. Bei den anderen untersuchten doppelt alkylierten Amiden trat anstelle der Temperaturabnahme oder Temperaturindifferenz starke Temperatursteigerung ein. Diese fiebermachenden Amide sind alle auch deutlich Krampfgifte (besonders wirksam erwiesen sich Aspirindiaethylamid, Phenylessigsäurediaethylamid, Diallylessigsäurediaethylamid, Phthalsäurediaethylamid). Die Temperatursteigerung war besonders stark bei Dosen, die gleichzeitig Krampfwirkungen auslösten, aber auch schon sehr deutlich in noch nicht krampfmachenden Dosen. Eine allgemeine Uebererregung war auch hier wohl durchweg vorhanden, doch nicht in dem Grade, dass man u. E. die Temperatursteigerung als sekundäre Folgen der Muskelbeanspruchung ansehen muss.

Die Richtung, in welcher das Temperaturregulationszentrum durch die Amide beeinflusst wird, entspricht also vollkommen dem Sinn der Erregbarkeitsänderung des übrigen Zentralnervensystems. Sowohl hinsichtlich der temperatursenkenden wie der temperatursteigernden Wirkung scheint dabei das Temperaturzentrum sogar die empfindlichste Stelle zu sein.

4. *Salicylsäuregruppe* (Tabelle 4).

Mit *Aspirin* und *Natriumsalicylat* konnte keine sichere Temperatursenkung hervorgerufen werden. Bei hohen Dosen kommt es eher zu Steigerung Hand in Hand mit auftretenden Krampferscheinungen. Auch von *Methylsalicylat* erhielten wir nicht einheitliche

temperatursenkende Wirkungen. Bei *Phenol* wurde deutliche Temperatursenkung beobachtet, aber erst nachdem Hand in Hand mit Krampferscheinungen eine geringgradige Temperatursteigerung vorausgegangen war. Dagegen wirkt *Atophan,* wenigstens in grossen auch sonst allgemein wirkenden Dosen, einwandfrei temperatursenkend.

5. *Chinin, Opiate und andere Alkaloide* (Tabelle 5).

Was nun die Alkaloide mit antipyretischer Wirksamkeit anbelangt, so wäre hier zünächst *Chinin* zu nennen, dessen Wirksamkeit am normalen Kaninchen nach unseren Versuchen etwa der Wirksamkeit des Acetanilid entspricht. Auch das unlösliche *Euchinin* wirkt — offenbar nach Verseifung — deutlich, wenn auch nur etwa halb so stark wie Chinin. Weiter wurden auch einige Opiate untersucht. *Morphin* macht, sowohl peroral wie subcutan injiziert, ebenfalls starke Temperatursenkung, bei der vor allem auch für beide Applikationsarten die lange Dauer ihrer Wirkung bemerkenswert ist. Die perorale Wirksamkeit entspricht mindestens der des Pyramidons. Subcutan gegeben ist zur gleich starken Wirkung schon der zehnte Teil der peroralen Dosis ausreichend. Am äusseren Verhalten der Tiere war bei diesen stark temperatursenkenden Dosen nichts Auffälliges zu beobachten. Auch *Codein* erwies sich gut wirksam, dabei trat die Wirkung rascher in Erscheinung und war auch rascher wieder vorüber. Ein Vergleich der Wirkungsstärke ist daher nur ungefähr möglich; man kann die Wirksamkeit etwa zu $1/3$ der des Morphins annehmen. Auch *Heroin* und *Acedicon* zeigen deutliche Wirkung, wogegen *Narcotin* keine Senkung, im Gegenteil sogar eine spät einsetzende Steigerung machte. *Scopolamin* war in der Dosis 0,1 g pro kg subcutan ohne Wirkung, wogegen *Atropin* mit 0,3 g pro kg peroral eine kurz dauernde deutliche Senkung machte. Ebenso senkte auch *Cocain* peroral die Temperatur merklich, der Senkung scheint jedoch eine Steigerung der Temperatur nachzufolgen.

6. *Krampfgifte* (Tabelle 6).

Es wurden einige typische Krampfgifte untersucht, denen in der Literatur (*Harnack,* Zeitschr. f. klin. Medizin, 1896, Bd. 24, 25 und Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakologie 1890—93 Bd. 38/39, 45 und 49) antipyretische Wirkung zugeschrieben wird. *Santonin* wirkte (0,5—1,5 g pro kg) deutlich temperatursenkend. Auch *Thujon* scheint eine gewisse temperatursenkende Wirkung zu haben. Dagegen war bei *Kampher* (1,2 g pro kg) keine Wirkung an der Temperatur zu sehen, in Dosen, die deutliche Krampferscheinungen machte. Ebenso erwies sich in unseren Versuchen *Pikrotoxin* in

Dosen von 9 mg pro kg peroral noch ohne Wirkung, aber auch ohne Allgemeinwirkung. *Tetrahydronaphthylamin,* zu 0,03 g pro kg subcutan gegeben, machte eine leichte allgemeine Erregung und steigerte die Temperatur eben merklich. Ein von Prof. *Neber*-Tübingen neu synthetisiertes zyklisches Aminoketon, das in grösseren Dosen am Warmblüter starke Krämpfe verursacht, zeigte wiederum in der allgemein deutlich wirksam werdenden Dosis von 0,1 eine Mischwirkung: Anfangs Senkung, später Steigerung der Temperatur.

7. *Hydrazine* (Tabelle 7).

Es standen uns ferner eine grössere Reihe von Hydrazinen, zum Teile aus der Sammlung des verstorb. Prof. *Bülow*-Tübingen, zur Verfügung. Das einfache Hydrazin wirkt in Dosen von 0,1 g pro kg peroral stark temperatursenkend. Die Senkung geht einher mit einem schweren allgemeinen Depressionszustand, der schliesslich tödlich endet. Diesen Wirkungstypus zeigten auch die einfach mit Säuren substituierten Derivate. Charakteristisch ist die langsame Entwicklung der Temperatursenkung, die schliesslich bis zu ganz abnormen Untertemperaturen — um 5 Grad und mehr — führt. Wenn die Temperatursenkung deutlich wird, kommt es auch regelmässig zu Allgemeinerscheinungen. Mit zunehmender Untertemperatur entwickelte sich allmählich ein allgemeiner Kollapszustand, von dem die Tiere sich nur selten erholten. Mehrfach wurden dabei auch noch Krämpfe beobachtet. Auf Grund früherer Beobachtungen über blutzuckersenkende Wirkungen der Hydrazine wurden einige Versuche gemacht, durch Traubenzuckerinfusion den komatösen Zustand zu beheben, was jedoch nicht immer endgültig gelang. Am deutlichsten war die bessernde Wirkung auf den Allgemeinzustand, auch die Temperatur zeigte einen vorübergehenden Wiederanstieg. Doch gelang es, auch durch starke Ueberschwemmung mit Zucker, nur in einem Fall die Tiere endgültig zu retten. Das Blut der toten Tiere zeigte keine Methaemoglobinbildung.

Anders verhielten sich die *Phtalazone* insofern, als beim gleichen Typus der Wirkung hier eine relativ grosse therapeutische Breite besteht. Ein Drittel bis ein Viertel der tödlichen Dosis (vgl. Methylphtalazonchlorid) wirkt noch stark temperatursenkend.

Die untersuchten *Dihydrazide* gingen in ihrer Wirkung auseinander. Ein Teil wirkte wie die freien Hydrazine temperatursenkend und Koma machend (Bernsteinsäuredihydrazid). Andere wie das Oxalsäuredihydrazid wirkten stark krampferregend und temperatursteigernd.

II. Die temperatursteigernde Wirkung von Injektionen (Tabelle 8).

Wie bekannt ist und auch gelegentlich unserer bisherigen Versuche beobachtet wurde, sind intravenöse Injektionen physiologischer Kochsalzlösung am Kaninchen regelmässig von einer Temperatursteigerung gefolgt. Da auch aus methodischen Gründen diese Begleiterscheinung von intravenöser Injektion wichtig ist, beschäftigten wir uns auch mit dieser Frage.

Die Dosis einer 0,9%igen Kochsalzlösung, welche für 6—8 Stunden eine Temperatursteigerung um mindestens 1 Grad bewirkt, fanden wir bereits bei 5 ccm pro kg. Zugabe von Kalziumchlorid (0,03%) verhinderte die Steigerung nicht, jedenfalls nicht vollständig. Subcutan wirkt erst etwa das Zehnfache der intravenösen Dosis gleich stark, aber wesentlich länger. Auch isotonische *Traubenzuckerlösung* bewirkt intravenös eine etwa 4—6 Stunden anhaltende gleich hohe Temperatursteigerung wie Kochsalz. Im Gegensatz hiezu macht (am nicht sensibilisierten Tier) weder Eigenblut der Tiere (aufgezogen und sofort wieder injiziert), noch Eigenserum (nach eintägigem Stehen) wesentliche Temperaturbewegung. *Rinderblut* und *Rinderserum* hatten dagegen deutliche Wirkung. Ebenso mit Natriumcitrat hergestelltes *Kaninchenplasma.* Deutlich wirksam erwiesen sich auch intravenöse Gaben von Milch und Lipoidemulsionen (Kephalin-Lecithin). Auch Produkte mit Gehalt an Eiweissabbauprodukten erwiesen sich intravenös oder subcutan, nicht dagegen peroral gegeben, temperatursteigernd. Besonders wirksam fanden wir Trypsin Merck, Pepsin Payer und Liebigs Fleischextrakt. Die Fermentlösungen waren durch Kochen inaktiviert.

Die Wirkung dieser „Reizkörper" ist stark genug, dass es trotz der temperatursteigernden Wirkung von Kochsalzlösung allein u. E. möglich ist, die Wirksamkeit derartiger Präparate am normalen Kaninchen auszuwerten.

III. Beeinflussung der Empfindlichkeit der Tiere (Tabelle 9 und 10).

Im Laufe der Versuche wurde wiederholt beobachtet, dass einige Tiere durch besonders starke Reaktion sich auszeichneten. Bei einem Teil dieser Tiere hing die gesteigerte Anspruchsfähigkeit (gegenüber temperatursenkenden Mitteln) mit zufälligen lokalen entzündlichen Vorgängen (z. B. Abscessen) zusammen. Wir schlossen daher noch einige Versuche an, in denen der Einfluss einer Sensibilisierung und ausserdem der Einfluss der Ernährungsweise auf die Reaktionsfähigkeit der Tiere geprüft wurde.

Die *Sensibilisierung* geschah durch intravenöse oder subcutane Injektionen körperfremden Serums. Als Serum verwendeten wir Pferdeserum und benützten dazu das Diphtherieserum der Behring-Werke Behring Nr. II. Pro Injektion gaben wir jeweils 1 ccm pro kg Tier. Die Injektion geschah in wechselnden Zeitabständen, wobei fortlaufend der Gang der Temperatur verfolgt wurde. Bei der ersten Injektion trat in der Regel keine deutliche Temperaturveränderung ein. Mit jeder Wiederholung kam es, wie zu erwarten war, zu immer deutlicheren und stärkeren, die Entwicklung der Sensibilisierung eindeutig demonstrierenden, Temperatursteigerungen. Tabelle 9 enthält das Beispiel eines solchen Versuchs. Ob die Reinjektionen in kürzeren oder längeren Intervallen vorgenommen wurden, fanden wir ohne grundsätzlichen Einfluss. Die Dauer der Temperatursteigerung betrug bei den verwandten Dosen meistens nur wenige Stunden; auch war dabei die individuelle Anspruchsfähigkeit keineswegs immer gleichmässig, vielleicht aber doch noch konstanter, als bei anderen Verfahren, künstliches Fieber zu machen.

Gegenüber *Phenacetin* verhielt sich ein sensibilisiertes Tier nicht auffällig anders wie ein Normaltier; dagegen sprach ein durch Reinjektion fieberndes Tier auf Phenacetin deutlich besser an, wie ein Tier mit Normaltemperatur.

Der *Einfluss der Ernährungsweise* wurde in der Weise untersucht, dass von einer Anzahl weiblicher und auch sonst gleichartiger Tiere zwei Gruppen gebildet wurden, wovon die eine auf reine Haferkost, die andere auf reine Krautkost (Gras und Rüben) gesetzt wurde. In beiden Gruppen wurden teils von Anfang an, teils nach 14 tägiger Vorfütterung parallele Serumbehandlungen durchgeführt, wie die in Tabelle 10 wiedergegebenen Versuchsbeispiele zeigen, und deren allgemeines Ergebnis dahin zusammengefasst werden kann, dass es den Anschein hat, als ob die haferfreie Ernährung die Ansprechbarkeit auf Fieberreize stark herabsetzt. Wie aus der Tabelle zu ersehen, scheint es nicht nur gegenüber dem Fieberreiz der Reinjektion, sondern auch gegenüber dem an sich — auch am nichtsensibilisierten Tier — schon temperatursteigernden Trypsin der Fall zu sein.

Wie schon gesagt, handelt es sich hier nur um Vorversuche, durch welche grundsätzlich die Möglichkeit gezeigt wurde, messende Vergleichsversuche am Kaninchen nach dieser Richtung anzustellen. Es werden umfangreiche Versuche nötig sein, die angeschnittenen Fragen zu entscheiden.

Zusammenfassung.

Sämtliche Pharmaka, deren sichere antipyretische Wirkung am fiebernden Menschen bekannt ist (Antipyrin, Pyramidon, Acetanilide, Chinin, Opiate), zeigen auch am *normalen* Tier eine deutliche Temperatursenkung in Dosen, die noch keine deutlichen sonstigen Wirkungen erkennen lassen. Die Senkung der Normaltemperatur ist somit keineswegs notwendigerweise eine Kollapserscheinung.

Im Gegensatz zu den Pyrazolonen ist bei den ihnen chemisch nahestehenden *Hydrazinen* die Temperatursenkung offensichtlich untrennbar verbunden mit einer schweren *Allgemeinvergiftung*. Doch möchten wir glauben, dass es sich bei diesen beiden Extremen wahrscheinlich nur um *quantitative* Wirksamkeitsunterschiede handelt, ähnlich wie bei der allgemein das Oxydationsferment lähmenden Blausäure, deren Wirkung am ganzen Tier, auch zuerst zentral (am Atemzentrum) in Erscheinung tritt.

Die bekannten *Narcotica* wirken im allgemeinen ebenfalls nur Hand in Hand mit allgemeiner Narkose temperatursenkend. Doch zeigen die narkotisch wirksamen *Säureamide* ebenfalls eine gewisse bevorzugte temperatursenkende Wirkung. Auch bei ihren vorzugsweise erregend wirkenden Derivaten tritt die — steigernde — Wirkung auf die Temperatur bemerkenswerter Weise vielfach vor starker Allgemeinwirkung ein.

In der Gruppe der *Opiate* geht die Temperatursenkung hinwiederum parallel der analgetischen Wirksamkeit der einzelnen Substanzen, wie sie aus ihrer therapeutischen Anwendung bekannt ist.

Vorversuche lassen auch am Kaninchen die Bedeutung der *Allergie* und der *Ernährung* für die Anspruchsfähigkeit der Körpertemperatur erkennen.

Pyrazolone Dosen g/kg p. o. Tabelle 1.

	Temperatursenkung unter 0,5°	0,5—1°	1—2°	über 2°	Sonst. Wirkg.
Antipyrin	0,3	0,3	0,9	—	o. B.
	0,6	0,6	2 Tiere		
	4 Tiere	3 Tiere			
	0,9	0,9			
Isopropyl-Antipyrin		0,3	0,2		0,3 Erregg. Krämpfe
		2 Tiere			1 Tier tot
		0,4	0,3		0,4 Erregg. Kr. tot
			2 Tiere		
		0,5	0,4		0,5 Kr. tot
Allyl-Antipyrin		0,3	0,3	0,3	o. B.
Cyklopentyl-Antipyrin	0,3	0,3	0,3		
	2 Tiere				
Pyramidon	0,2	0,3	0,3		0,3 o. B.
		3 Tiere	2 Tiere		
			0,45		0,45 Erregg.
Melubrin	0,3				
	0,6				
	1,0				bis 2,0 o. B.
	2,0				
Präp. Seidel I	0,3			0,3	
Präp. Seidel II	0,3	0,3			
Präp. Seidel III	0,3				
Präp. Seidel IV		0,3			
		2 Tiere			
Präp. Seidel V	0,3				Alle Präparate
Präp. Seidel VI	0,4				Seidel o. B.

Anilide

Anilin. hydrochlor.	0,2	0,4	0,6	1,0	bis 0,6 o. B.
		2 Tiere			
			1,0		1,0 Erregg.
Acetanilid.		0,3	0,4		0,3 Ataxie
			0,6		0,6 Hh. Seitenlage
Phenacetin	1,0			3,0	2,0 leichte Ataxie
	2,0				3,0 Streckkrämpfe
	3 Tiere				
Phenacetin-löslich		1,0			o. B.
Phenocoll. hydrochlor.	1,0	2,0			bis 2,0 o. deutl. Wirkg.
Lactophenin			0,6		0,6 Sedativ
			1,0	2,0	1,0 Bauchlage
			2 Tiere		
					2,0 Krämpfe
Diaethylacrylsäureanilid	0,3				
	0,5				bis 0,5 o. B.
p-N-acetaminobenzoësäurediaethylamid	0,2				
	0,3				
	3 Tiere				
	0,6				
	2 Tiere				
	0,9				bis 0,9 o. B.

Narkotika Dosen g/kg p. o. Tabelle 2.

Narkotika	Temperatursenkung unter 0,5°	0,5–1°	1–2°	über 2°	Sonst. Wirkg.
Chloralhydrat		0,5[1]	0,75	0,5[2]	0,5[1] Seitenlage 0,5[2] Reflexlosigk. 0,75 Reflexlosigk.
Veronalnatrium	0,115 0,172			0,230	0,115 leichte Ataxie 0,172 Bauch bis Seitenlage 0,230 Reflexlosigk.
Luminalnatrium	0,034 0,069 0,104 0,139			0,208	 0,069 Ataxie 0,104 Ataxie 0,139 Seitenlage 0,208 Reflexlosigk.
Prominal	0,068 0,137 0,205 0,274 0,411		0,548		bis 0,548 o. B.
Aethylphenylacrylsäureaethylester	0,3				o. B.
Aethylphenylacrylsäureester	0,6				o. B.
Phtalsäurediaethylester	0,6				o. B.
Baldrian Dispert.	2,0				o. B.
Präp. Rohmann Nr. 12	0,3		1,0		0,3 o. B. 1,0 leicht sedativ
Urethan	0,75	0,6	1,5	1,0	0,6 u. 0,75 Ataxie 1,0 Reflexlosigk. 1,5 Narkose Refl. erhalten

Erklärung der Abkürzungen:
sc. = subcutan
p.o. = peroral
iv. = intravenös
Kr. = Krämpfe
o.B. = ohne Befund
Hh. = Hinterhand.

	Temp. Aend. unt. 0,5	Temp. Steig.	Temperatursenkung 0,5-1°	1-2°	üb. 2°	Sonst. Wirkg.
Essigsäure-Diaethylamid	0,3 0,6					Bis 0,6 o. B.
Diallylessigsäuredimethylamid		0,3				Starke Ataxie
Diallylessigsäurediaethylamid		0,3 0,6				0,3 o. B. 0,6 Streckkr. tot.
Diaethylacrylsäureamid	0,3			0,6		0,3 o. B. 0,6 Seitenlage.
Diaethylacrylsäureureid	0,3 0,8					o. B.
Diaethylacrylsäuremethylamid	0,3					o. B.
Cyklohexanacrylsäureamid			0,3			o. B.
Benzamid	0,3		0,3 0,6	1,0		0,6 leicht sedativ 1,0 starke Ataxie
Benzoesäurediaethylamid	0,3			0,3 0,6	1,0	0,3 o. B. 0,6 sedativ 1,0 Kr.
Jodbenzoësäurediaethylamid	0.3					o. B.
Aspirinamid	1,0 2,0					2,0 sedativ
Aspirindiaethylamid		2,0				Krämpfe, tot.
Anissäurediaethylamid	0,3		0,45			0,3 o. B. 0,45 leichte Erregg.
Phenylessigsäureamid	0,3		0,6			0,3 o. B. 0,6 Ataxie
Phenylessigsäurediaethylamid		0,3 2 Tiere 0,6 1,0				0,3 Erregg. 0,6 u. 1,0 Streckkr. tot.
Aethylphenylacrylsäureamid	0,3			0,3 0,6	0,3 1,0	0,3 Ataxie 0,6 Bauchlage 1,0 Reflexl. tot.
Aethylphenylacrylsäurediaethylamid	0,3		0,3 0,6 1,0			Hh. i. Seitenl. Ataxie 1,0.
ββ Aethylphenylacrylsäureureid	0,6		0,3			0,3 leichte Ataxie 0,6 Bauchl.
Aethylphenylacrylsäureurethan	0,3					o. B.
Diphenylacrylsäureamid	0,3					o. B.
Chinolinacrylsäureamid	0,3 0,6					o. B. o. B.
Phtalsäurebidiaethylamid		0,03 0,1 0,1 0,2 0,3				0,1 Erreg. 0,2 Kr. tot. 0,3 Kr. tot.
Phtalimid	0,6					o. B.
Tetraaethylharnstoff		0,3[1] + 1,3°		0,3[2] — 1,3°		0,3 Erregg. Temp. zuerst + [1] dann — [2]

Salicylsäuregruppe Dosen g/kg p. o. Tabelle 4.

	Temp. Aendg. unter 0,5°	Temp. Steig.	Temperatursenkung		Sonst. Wirkg.
			0,5–1°	1–2°	
Phenol.	0,1			0,4	0,1 o. B.
	0,3				0,3 l. Kr.
					0,4 Seitenl. Kr.
Natr. salicyl.	0,9	1,2			0,6 u. 0,9 Erregg.
		+2,8°			
	0,6				
		2,0			1,2 Kr. tot.
		+0,5°			2,0 Streckkr. tot.
Aspirin	0,6			1,2	0,6 o. B.
	1,0	2,0			1,0 u. 1,2 ohne deutl. Wirkg.
	1,5				1,5 l. Erregg.
					2,0 Kr. tot.
Methyl.salicyl.	2,0				
	3,0		1,0		Bis 3,0 o. B.
	4,0		2,0		4,0 Kr. tot.
Atophan	0,6			1,2	0,6 u. 1,2 o. B.
			2,0	2 Tiere	2,0 Reflexkr.

Opiate u. Alkaloide Dosen g/kg p. o. Tabelle 5.
sc = subcutan

		Temperatursenkung		Sonst. Wirkg.
	unter 0,5°	0,5–1°	1–2°	
Chinin. sulf.			0,3	o. B.
			2 Tiere	
Euchinin		0,3	0,6	o. B.
Morphin hydrochloricum		0,1	0,03 sc.	0,03 sc. Bauchlage
			0,3	0.1 o. B. 0,3 o. B.
Codein. phosphor.	0,03	0,1	0,3	0,3 Erregg.
	sc.		2 Tiere	0,03 sc. u. 0,1 o. B.
Heroin. hydrochlor.			0,1	o. B.
Acedicon	0,022			o. B.
	sc.			
Narcotin. hydrochlor.	0,1			o. B.
	sc.			
Scopolamin. hydrobrom.	0,1			o. B.
	sc.			
Atropin. sulf.		0,3		o. B.
Cocain hydrochlor.	0,1	0,2		o. B.

Krampfmittel Dosen g/kg p. o. Tabelle 6.

	Temp. Aendg. unter 0,5°	Temp. Steig.	Temp.-senkung 0,5—1°	Sonst. Wirkg.
Santonin			0,5	leichte Erregg.
			1,5	leichte Erregg.
Thujon			0,3	
			0,6	0,6 gesteig. Refl.
Camphora trita.	0,6			0,6 Krämpfe
	1,2			1,2 starke Kr.
Pikrotoxin	0,003			o. B.
	0,009			
Tetrahydronaphthylamin sc.		0,03 sc. + 0,5°		0,03 leichte Erregg.
Präp. Neber VI sc.		0,1[2] sc. + 0,95°	0,1[1] sc. —0,5°	leichte Erregg. Temp. zuerst —[1] dann +[2]

	Temp. Aend. u. 0,5°	Temp. Steig.	Temperatursenkung 0,5-1°	1-2°	üb. 2°	Sonst. Wirkg.
Hydrazinmonochlorid					0,1	Koma. tot.
Monobenzoylhydrazin	0,1	0,3[2] +1,0 n. 8 Std.	0,2 0,3	0,3[1]		0,2 o. B. 0,3[1] Kr., Koma. tot. 0,3[2] Kr., überlebt Koma.
Dibenzoylhydrazin	0,3					o. B.
Oxalsäuredihydrazid		0,2 + 3,8°				0,2 Kr. tot.
Diacetoxalsäure-dihydrazid	0,2					0,2 o. B.
Oxalphenyldihydrazyd-Salpetersaures Salz		0,2 + 1,3°				0,2 leichte Erregg.
Oxalsäurediphenyldi-hydrazid	0,1					0,1 ohn. deutl. Wirkg.
Bernsteinsäuredihydra-zid	0,3			0,6 2 Tiere	0,6 1,0	0,6 Kr. Koma tot. 1,0 Koma überlebt.
Malonylhydrazid	0,3					o. B.
Malonyldihydrazid-sulfat	0,3					o. B.
Malonyldiacetyl-dihydrazid	0,3					o. B.
Cykl. Malonsäure-hydrazid	0,3					o. B.
Semicarbacid. hydro-chlor		0,6[1] + 1,1°	0,6[2]			0,6 Kr. tot. Temp. zuerst + dann —[2].
Phtalazon	0,05 0,1		0,2	0,1 2 Tiere 0,2[1]		0,1 u. 0,2 ohne deutl. Wirkg. 0,2[1] komatös überl.
Methylphtalazonchlorid		0,05 0,03		0,1 2 Tiere 0,2	0,3[1] 0,3[2] 0,3[3] 0,4 2 Tiere 0,45	0,2 Bauchlage 0,3[1] Koma tot. 0,3[2] Koma überlebt 0,3[3] depressiv. 0,4 Bauchl. Ataxie 0,45 Koma tot.
Benzylphtalazon	0,3 0,9					o. B. o. B.
Resorcinhydrazon			0,3 2 Tiere			o. B.
Phtalylacetessigester-hydrazon	0,06					o. B.
Bis (Benzylacetessig-ester) Malonyldihydra-zon	0,3					o. B.

Wirkung temperatur-steigernder Injektionen Dosen ccm p. kg iv. Tabelle 8.

	Temp. Aendg. unter 0,5°	Temperatursteigerung 0,5—1°	1—2°	
Blut aufgezogen und wieder injiziert	1,1			
Kaninchenblutserum 1—2 Tage alt	1,5	2,7		
	0,7			
Kaninchenplasma mit Natr. citr.			2,7	
Rinderserum 1 Tag alt			2,6	
Defibriniertes Rinderblut		1,7		
		1,5		
NaCl 0,9 %			4	
			2,9	
NaCl 0,9 %			36 ccm pro kg sc.	
NaCl 0,9 % + 0,03 % CaCl			1,8	
Traubenzucker 5 %			2,9	
Trypsin 1 % gekocht sc.			10 ccm pro kg sc.	
			30 ccm pro kg sc.	
Trypsin 1 % gekocht peroral	5 g pro kg p. o.			
Pepsin Payer 1 %			2,5	
Liebigs Fleischextrakt 2 % iv.		2,6		
Liebigs Fleischextrakt 30 % p. o.	5 g pro kg			
Milch ungekocht			1,9	
Bäckerhefe 10 %		1.8		tot.
Kephalin Emulsion		2	2,8	
		2,8		

Wirkung der Sensibilisierung auf die Körpertemperatur. Tabelle 9.

Diphth. Serum Behring Nr. II 1 ccm p. kg iv.	Temp. vor Inject.	Temperatur-Aenderung nach ½—1	nach 1½—2	nach 2—4	nach 4—6	nach 8—12	nach 12 Stund.
19. IV. 1. Injekt.	39,2°	—0,05°	+ -0°	+0,15°	+0,25°	+0,7°	+0,35°
21. IV. 2. „	39,3	+ -0	+0,1	+0,1	+0,2	+0,5	+0,1
23. IV. 3. „	39,4	+0,1	+0,7	+0,4	+0,25	+0,35	+0,6
25. IV. 4. „	39,7	+0,6	+0,5	+0,8	+0,4		+0,15
28. IV. 5. „	39,2	+0,25	+0,9	+1,1	+1,0	—0,2	
30. IV. 6. „	39,3	+0,6	+1,2	+1,4	+0,7	+0,3	+0,55
2. V. 7. „	39,2	+0,4	+0,75	+1,4	+1,5	+0,65	+1,05
4. V. 8. „	39,5	+1,0	+1,3	+1,9	+1,8	+0,9	+0,7
10. V. 9. „ Ohr subcutan 0,5 ccm	39,1	+0,05	+1,1	+1,3	+1,0	+0,6	+0,2

Wirkung der Sensibilisierung bei verschiedener Diät. Tabelle 10.

Diphth. Serum Behring Nr. II 1 ccm p. kg subc. Bauchhaut	Temp. vor Inject.	Temperatur-Aenderung nach 1/2—1	nach 1 1/2—2	nach 2—4	nach 4—6	nach 8—12	nach 12 Stund.
1. Hafertier 15. V. 1. Injekt. vor Haferfütterg.	39,0°	+ 0,15°	+ 0,4°	+ 0,5°	+ 0,65°		Kraut u. Haferfütt. begonn. am 15. V.
30. V. 2. Injekt. nach Haferf.	39,3	—0,2	— 0,2	+ 0,5	+ 0,9	+ 0,05	— 0,3
8. VI. 3. Injekt.	39,1	+ -0	+ 0,2	+ 1,0	+ 1,3	+ 1,2	+ 0,1
12. VI. 4. Injekt.	39,2	+ 0,3	+ 0,35	+ 0,8	+ 1,2	+ 0,9	+ 0,1
2. Hafertier 30. V. 1. Injekt.	39,1	+ 0,1	+ -0	+ 0,2	+ 0,1	+ -0	+ 0,8
8. VI. 2. Injekt.	39,1	+ 0,2	+ 0,2	+ 0,5	+ 0,9	+ 0,7	+ 0,45
12. VI. 3. Injekt.	39,2	+ -0	+ 0,2	+ 0,4	+ 0,7	+ 0,7	+ 0,3
1. Krauttier 15. V. 1. Injekt.	38,9	+ 0,2	+ 0,1	+ 0,3	+ 0,6	—	—
30. V. 2. Injekt.	38,7	0	0	— 0,3	— 0,1	+ 0,4	+ 0,5
8. VI. 3. Injekt.	38,35	0	0	+ 0,25	+ 0,2	—	—
12. VI. 4. Injekt.	38,8	— 0,2	— 0,1	+ 0,2	+ 0,1	— 0,1	+ -0
2. Krauttier 30. V. 1. Injekt.	39,0	+ -0	+ -0	+ 0,1	+ 0,1	+ 0,6	+ 0,3
8. VI. 2. Injekt.	38,6	+ -0	+ -0	+ 0,1	+ 0,1	+ -0	—
12. VI. 3. Injekt.	39,0	—	— 0,2	+ -0	— 0,4	+ -0	+ -0

Lebenslauf.

Am 16. September 1907 wurde ich, Hans (Joachim) *Drehmann*, als Sohn des Bücherrevisors August Drehmann und seiner Ehefrau Julie, geb. Eberspächer, in Feuerbach geboren. Nachdem ich in Ludwigsburg bis 1922 das Gymnasium und anschliessend die Oberrealschule besucht hatte, legte ich im Frühjahr 1925 an der Oberrealschule in Ludwigsburg die Reifeprüfung ab. Von Frühjahr 1925 an studierte ich in Tübingen, T. H. Stuttgart und in Kiel Naturwissenschaften. Im Herbst 1930 ging ich zum Studium der Medizin über. Die ärztliche Vorprüfung legte ich in Tübingen im Oktober 1931, und die ärztliche Prüfung im WS 1934/35 ebenfalls in Tübingen ab.